

# Синдром опсоклонуса—миоклонуса

Н.А. Шнайдер<sup>1,2</sup>, Е.А. Кантимирова<sup>1</sup>, В.А. Ежикова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ;

<sup>2</sup> ФГБУЗ КБ № 51 ФМБА России, Железногорск;

<sup>3</sup> КБУЗ «Красноярский краевой онкологический центр им. А.И. Крыжановского»

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

Представлен обзор российских и зарубежных исследований, посвященных синдрому опсоклонуса—миоклонуса при онкопатологии. Опсоклонус характеризуется произвольными, аритмичными, хаотичными, разнонаправленными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным и ротаторным компонентами, он обычно сопровождается мозжечковой атаксией и миоклоническими судорогами мышц туловища и конечностей. Это редкое неврологическое расстройство неизвестной причины, которое, вероятно, является результатом аутоиммунных процессов, связанных с нервной системой. Паранеопластический синдром опсоклонуса—миоклонуса чаще всего ассоциирован с мелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, раком яичников, неходжкинской лимфомой, ренальной аденокарциномой. У детей он чаще (примерно в 50 % случаев) ассоциируется с нейробластомой. Многие аутоантитела были обнаружены у пациентов с паранеопластическим синдромом опсоклонуса—миоклонуса, и этот факт позволяет предположить участие гуморального иммунного механизма. Тем не менее большинство пациентов серонегативны по этим аутоантителам. Паранеопластический синдром опсоклонуса—миоклонуса менее чувствителен к иммунотерапии (кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, адренотропный гормон, плазмаферез, циклофосфамид или ритуксимаб), и прогноз улучшается только с удалением опухоли. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения его иммунопатогенеза и патофизиологии, разработки новых и эффективных методов лечения.

**Ключевые слова:** паранеопластический неврологический синдром, синдром опсоклонуса—миоклонуса, рак, патогенез, клиника, диагностика, лечение

## OPSOCLONUS-MYOCLONUS SYNDROME

N.A. Shnayder<sup>1,2</sup>, E.A. Kantimirova<sup>1</sup>, V.A. Ezhikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup> Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency, Zheleznogorsk;

<sup>3</sup> A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Territorial Cancer Center

This article provides an overview of the Russian and foreign studies on paraneoplastic opsoclonus-myoelonus syndrome. Opsoclonus is characterized by involuntary, arrhythmic, chaotic, multi-directional saccades with horizontal, vertical and torsional components, and it is commonly accompanied by cerebellar ataxia and myoclonic jerks in the trunk and limbs. It is a rare neurological disorder of unknown causes which appears to be the result of an autoimmune process involving the nervous system. Paraneoplastic opsoclonus-myoelonus syndrome is most commonly associated with small-cell lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, non-Hodgkin's lymphoma, renal adenocarcinoma. In children, a neuroblastoma is detected in approximately 50% of cases. Many autoantibodies have been detected in patients with paraneoplastic opsoclonus-myoelonus syndrome: this finding suggests the involvement of a humoral immune mechanism. However, most patients are seronegative for these autoantibodies. Paraneoplastic opsoclonus-myoelonus syndrome is less responsive to immunotherapy (corticosteroids, intravenous immunoglobulin, adrenocorticotrophic hormone, plasma exchange, cyclophosphamide, or rituximab) and improves only with tumor resection. Further studies are needed to further elucidate its immunopathogenesis and pathophysiology in order to develop novel and efficacious therapy.

**Key words:** paraneoplastic neurological syndrome, opsoclonus-myoelonus syndrome, cancer, pathogenesis, clinics, diagnosis, treatment

## Введение

Синдром опсоклонуса—миоклонуса (СОМ) относится к группе паранеопластических неврологических синдромов, представляет собой аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением мозжечка и его связей и характеризуется волнообразным течением. СОМ известен также под названиями «энцефалопатия Кинсбурна», «миоклоническая энцефалопатия», «танцующие глаза», «инфантильная полимиоклония», «синдром опсоклонуса—миоклонуса—атаксии». СОМ впервые описан

в 1962 г. Р. Sandifer и М. Kinsburne [1]. Заболевание встречается очень редко, при этом значительно чаще у детей [2—4]. Его распространенность неизвестна в связи с возможностью спонтанной инволюции опухолей в детском возрасте. По данным исследования Е. Tate и соавт., среди 105 детей, наблюдаемых в Национальном нейрорепедиатрическом миоклоническом центре США с 1990 по 2003 гг., у 44 (41, 9 %) был диагностирован паранеопластический СОМ и у 61 — паринфекционный СОМ. Предположительная распространенность СОМ в США составляет 1 случай на 10 млн населения [5].

У детей развитие СОМ в основном связано с ростом опухолей симпатической нервной системы. Среди них преобладают нейробластома (88 %) и ганглионейрома (12 %). Опухоль может располагаться в забрюшинном пространстве (48 %), медиастинально (30 %) или иметь другую локализацию (22 %). При нейробластоме СОМ встречается в 3–8 % случаев и может быть первым признаком опухолевого процесса. Нейробластому чаще диагностируют до 5-летнего возраста [4, 6].

У большинства взрослых пациентов выявляется мелкоклеточный рак легкого, хотя найдены описания клинических случаев развития опсоклонуса—миоклонуса и при других видах онкопатологии. Так, у женщин при раке молочной железы, яичников, матки развивается опсоклонус—миоклонус с атаксией и наличием ANNA-2/anti-Ri-антител в сыворотке крови или ликворе [8–10]. Описано несколько случаев развития данного синдрома при раке почек, неходжкинской лимфоме или после пересадки стволовых клеток [11, 12].

Преобладают случаи диагностики СОМ спустя несколько месяцев после выявления опухолевого процесса. В единичных случаях СОМ может развиваться за несколько лет до дебюта онкопатологии.

Кроме паранеопластического генеза, СОМ в 50 % случаев носит идиопатический характер и его появление обычно совпадает с перенесенными респираторными заболеваниями, в том числе на фоне других аутоиммунных заболеваний (тиреоидита, диффузных болезней соединительной ткани) – в 15,8 %, или после вакцинаций [1]. В качестве возбудителя рассматривают вирусы Коксаки, Эпштейна-Барр, лихорадки Западного Нила, парвовируса, энтеровируса. У детей возможную провоцирующую роль играет вакцинация против кори, паротита, краснухи, гемофильной палочки типа В, дифтерии, коклюша, столбняка. Однако прямая связь между СОМ, парайнфекционными заболеваниями и вакцинацией в настоящее время не доказана [1].

### Патогенез паранеопластического СОМ

Развитие СОМ при онкопатологии чаще связывают с аутоиммунным процессом, который у детей формируется на фоне врожденных или приобретенных нарушений регуляторных механизмов иммунной системы [13, 14]. В основе патогенеза заболевания лежит способность нейробластом синтезировать нейрональные белки, которые, являясь паранеопластическими антигенами, сходны по своей антигенной структуре с клетками мозжечка [15–17]. При СОМ мишенью аутоиммунных реакций оказываются гранулярные нейроны ядер шатра, расположенные в полушариях мозжечка, и аксоны, связывающие их со стволом мозга [18–20]. Данные последних патоморфологических исследований и исследований с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют предположить, что патологический

процесс включает растормаживание ядра шатра мозжечка (ядра Келликера) [12, 21–23]. Для этой патологии характерны нарушения клеточного и гуморального иммунитета [21–25]. Отмечаются уменьшение CD4-лимфоцитов, появление широкого спектра антител против внутриклеточных протеинов: анти-Уо к цитоплазме и аксонам клеток Пуркинье, анти-Ну к ядрам нейронов, антитела к альфа-энолазе, нейрорейлину, глиадину, эндомизину. У детей и взрослых специфичный для СОМ признак — появление анти-Ri-антител, обладающих антипролиферативным эффектом [24].

В качестве наиболее интересной иммунологической находки при СОМ рассматривается увеличение числа случаев выявления антител к постсинаптическим антигенам или к антигенам клеточной поверхности. В сыворотке крови детей с СОМ содержатся антитела, реагирующие с клеточной поверхностью гранулярных нейронов мозжечка и клеток нейробластомы (см. таблицу).

### Клиника

Клиническая картина заболевания у детей и взрослых совпадают. Страдают лица обоего пола. У детей СОМ развивается остро, чаще в возрасте 1,5–2 года. Выделяют ранние симптомы болезни, которые развиваются спустя 1–2 нед. К ним относятся несистемное головокружение, шаткая походка, частые падения, которые позволяют ошибочно заподозрить церебеллит [5, 30]. Поздние симптомы включают тремор головы, туловища и конечностей, нарушение речи, снижение мышечного тонуса, слюнотечение и характерные признаки болезни в виде опсоклонуса и миоклонуса [2, 3, 31].

Опсоклонус проявляется произвольными, аритмичными, хаотичными, разнонаправленными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным и торсионным компонентами, часто сопровождается миоклоническими судорожными подергиваниями конечностей и туловища, мозжечковой атаксией, тремором. Опсоклонус возникает периодически или (в более серьезных случаях) может быть постоянным и не уменьшается в темноте и при закрытых глазах. В отличие от большинства паранеопластических синдромов опсоклонус—миоклонус может иметь рецидивирующее течение [32].

Другим патогномичным признаком СОМ являются полиморфные миоклонии в форме коротких, отрывистых подергиваний мышц небольшой амплитуды. Миоклонии преобладают в мышцах век, губ, туловища и проксимальных отделах конечностей [1].

В развитой стадии болезни пациенты не могут сидеть, стоять и ходить из-за выраженной статической и динамической атаксии и тремора. При переходе из горизонтального положения в вертикальное, попытке целенаправленных движений или при беспокойстве у детей усиливаются миоклонии в ногах, формируя феномен танцующих ног, а тремор приобретает гене-

Идентифицированные антитела у пациентов с паранеопластической дегенерацией мозжечка, СОМ и лимбическим энцефалитом [6, 26–29]

Антигенная основа	Синдром	Тип опухоли	Количество случаев	Трактовка ПНС
CARPVII	ПДМ	Меланома	1	Содержание белка CARPVII в мозжечке значительно повышено
Zic1, Zic4	ПДМ	Мелкоклеточный рак легкого	18	Мутация генов, кодирующих белки Zic1, Zic4, приводит к порокам развития мозжечка (синдром Денди–Уокера)
ПКС-γ	ПДМ	Недифференцированный мелкоклеточный рак легкого	1	Миссенс-мутации ПКС-γ приводят к развитию аутосомной доминантной мозжечковой атаксии 14-го типа (SCA14)
Протеасомы	ПДМ	Опухоль яичника	12	У всех пациентов обнаружены анти-γ-антитела
Нейролейкин	СОМ	Опухоль отсутствует	2	После стрептококковой инфекции
Аденоматозный полипоз толстой кишки	СОМ	Опухоль отсутствует	4	Отмечается повышенная экспрессия белка в стволе мозга, мозжечка и гиппокампе
Zic2	СОМ	Мелкоклеточный рак легкого	1	Белок Zic, принимающий участие в онтогенезе мозжечка
Антитела к CRMP3-4	ЛЭ	Тимома	1	У пациента имелись антитела к GAD
GluRe2	ЛЭ	Тератома яичника	1	Антитела описаны при многих других патологических состояниях

**Примечание.** ПНС – паранеопластический неврологический синдром, ПДМ – паранеопластическая дегенерация мозжечка, ПКС – протеинкиназа C, ЛЭ – лимбический энцефалит.

рализованный характер. В любом возрасте у больных нарушается поведение, появляются повышенная раздражительность, приступы ярости, нарушается сон [5, 33]. У детей СОМ характеризуется хроническим течением, при этом у 50 % из них наблюдаются повторные обострения, у 80 % – резидуальные явления в виде нарушений поведения, изменений речи, снижения когнитивных функций [32].

Неуклонно прогрессирующее течение болезни с летальным исходом встречается редко. Патоморфологическое исследование выявляет умеренную диффузную демиелинизацию белого вещества полушарий головного мозга, уменьшение числа клеток Пуркинье, атрофию ядер шатра и гибель их аксонов [4].

### Диагностика

Диагностика СОМ основывается на анализе клинической картины, анамнестических сведениях и скрининговом исследовании на предмет исключения онкопатологии [34, 35]. С этой целью обычно используют компьютерную томографию (КТ) или МРТ грудной клетки, забрюшинного пространства и малого таза. Изменения при МРТ при данной патологии обычно незначительны или малоинформативны. Диагностическую значимость имеют повышение титра анти-Ri-антител в сыворотке крови, выявление незначительного лимфоцитарного плеоцитоза и олигоклональных антител в цереброспинальной жидкости, наличие нейрональных поверхностных антигенов.

L. Zuliani и соавт. предложили диагностические критерии синдрома с нейрональными поверхностными антигенами (см. рисунок) [36].

При дифференциальном диагнозе различают СОМ и дегенеративные заболевания ЦНС (спиноцеребеллярная атаксия, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, стволовый энцефалит, болезнь Крейтцфельда–Якоба), демиелинизирующие заболевания ЦНС (острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз), токсическую или метаболическую энцефалопатию, постановочный миоклонус (синдром Ланса–Адамса), прогрессирующую миоклоническую атаксию (синдром Рамсея–Ханта), юношескую миоклоническую эпилепсию, энцефалопатию Хашимото [37]. С ряде случаев сложно различить СОМ и генерализованный тик (болезнь Жилль де ла Туретта), который отличается от первого развитием вокализации (непроизвольным произнесением неартикулируемых звуков или бранных слов).

Для исключения эпилептического генеза миоклоний важное значение имеют результаты видеоэлектроэнцефалографического исследования, которое позволяет проводить синхронный анализ видеоизображения миоклонии и активности корковых нейронов. При миоклониях, обусловленных различными формами эпилепсии, регистрируются полипики, комплексы «острая/медленная волна», «пик/полипик-медленная волна», а при СОМ эпилептиформная активность, как правило, не регистрируется.

### Лечение

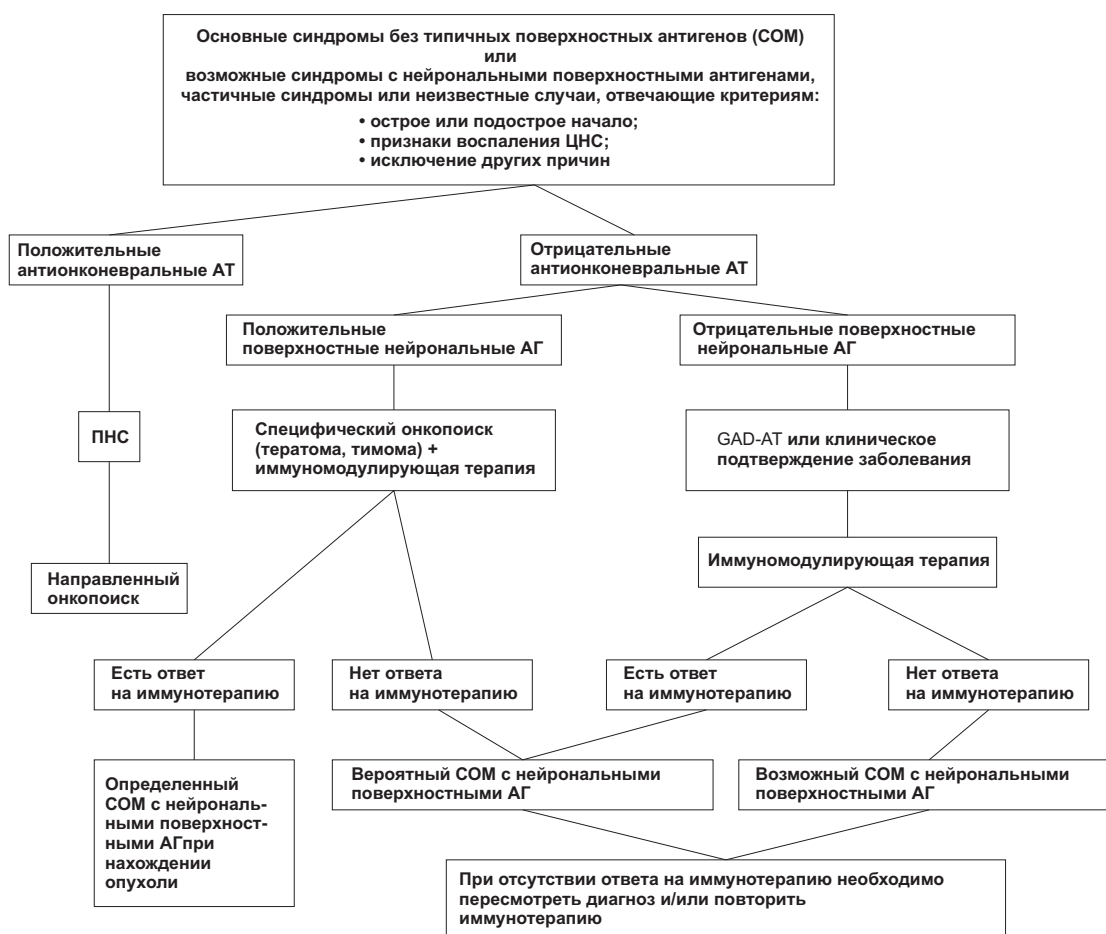
Для успешного лечения паранеопластического СОМ следует обязательно удалить опухоль, однако в большинстве случаев одной операции оказывается недостаточно [5, 38, 39]. В качестве комбинированной терапии применяют адренокортикотропный гормон или его синтетический аналог синактен-депо, кортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон), иммуносупрессанты (азатиоприн, метотрексат), внутривенные иммуноглобулины [31]. Препараты подбираются индивидуально и обычно назначаются длительно в виде повторных многочисленных курсов пульс-терапии. Описаны положительные результаты применения плазмафереза, однако у детей этот метод лечения используется ограниченно [1]. А. Wong и соавт. получили положительные результаты при использовании моноклональных антител к особым рецепторам В-лимфоцитов на примере ритуксимаба [12, 40]. По данным М. Pranzatelli и соавт., позитивные клинические и иммунологические сдвиги (количество CD19 и IgM в сыворотке и цереброспинальной жид-

кости) после 4 инфузий ритуксимаба ( $375 \text{ мг/м}^2$ ) отмечены у 81 % детей с СОМ [31]. У пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания (по шкале двигательных функций 1–24 балла) можно ограничиться проведением симптоматической терапии. С целью коррекции поведенческих нарушений показаны седативные средства и антипсихотики. Для уменьшений непроизвольных движений назначают атипичные бензодиазепины (клоназепам) и противосудорожные средства (ламотриджин, топирамат, вальпроевая кислота).

Прогноз у больных с СОМ зависит от тяжести заболевания в дебюте, количества обострений и времени с момента начала патогенетической терапии.

### Заключение

Таким образом, СОМ представляет собой достаточно уникальный клинический синдром. Необходимы дальнейшие исследования онкооневральных антител и патогенеза этого заболевания, поиск новых специфических методов лечения.



Диагностические критерии СОМ с нейрональными поверхностными антигенами [36], адаптировано Е.А. Кантимировой. АТ — антитела, АГ — антигены, ПНС — паранеопластический неврологический синдром, ЦНС — центральная нервная система



## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Петрухин А.С., Бембеева Р.Ц., Самойлова М.В. Опсоклонус—миоклонус синдром у детей. Журн невропатол и психиатр 2006;106(2):63–6.
2. Garg R.K., Kar A.M., Dixit V. Opsoclonus-myoclonus syndrome in an adult: A case report and response to clonazepam. Indian J Ophthalmol 1996; 44:101–2.
3. Klaas J.P., Ahlskog J.E., Pittock S.J. et al. Adult-Onset Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. Arch Neurol 2012;1–10.
4. Stejanowicz J., Izycka-Swieszewska E., Drozyska E. Neuroblastoma and opsoclonus — myoclonus — ataxia syndrome — clinical and pathological characteristics. Folia Neuropathol 2008;46(3):176–85.
5. Tate E., Allison T., Pranzatelli M. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. J Pediatr Oncol Nurs 2005;22(1):8–19.
6. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). Междунар неврол журн 2011;8(46):9–21.
7. Gatti G., Simsek S., Kurne A. et al. Paraneoplastic neurological disorders in breast cancer. Breast 2003;12(3):203–7.
8. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. Сиб онколог журн 2011;3(45):82–90.
9. Rojas-Marcos I., Rousseau A., Keime-Guibert F. et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. Medicine 2003;82(3):216–23.
10. Sa G., Correia C., Pires M. et al. Multiple paraneoplastic syndromes occurring in the same patient: clinical, imaging and neuro-pathological documentation. Acta Med Port 2006;19(6): 489–93.
11. Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Минск: Беларус. навука, 2010. 259 с.
12. Wong A. An update on opsoclonus. Curr Opin Neurol 2007;20(1): 25–31.
13. Hadjivassiliou M., Boscolo S., Tongiorgi E. et al. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. Mov Disord 2008;23:1370–7.
14. Pranzatelli M.R. The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. Clin Neuropharmacology 1996;19(1):1–47.
15. Bataller L., Rosenfeld M.R., Graus F. et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. Ann Neurol 2003;53:347–53.
16. Murinson B.B., Guarnaccia J.B. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. Neurology 2008;71:1955–8.
17. Blaes F., Fuhlhuber V., Korfei M. et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. Ann Neurol 2005;58:313–7.
18. Graus F., Saiz A., Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. J Neurol 2009;257:509–17.
19. Vincent A., Bien C.G., Irani S.R. et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. Lancet Neurol 2011;10:759–72.
20. Vincent A., Lang B., Kleopa K.A. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. Neuron 2006;52:123–38.
21. Blaes F., Pike M.G., Lang B. Autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. J Neuroimmunol 2008;201:221–6.
22. Korfei M., Fuhlhuber V., Schmidt-Wöhl T. et al. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus—myoclonus-syndrome. J Neuroimmunol 2005;170:150–7.
23. Nemni R., Braghi S., Natali-Sora M.G. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in palatal myoclonus and epilepsy. Ann Neurol 1994; 36:665–7.
24. Kirsten A., Beck S., Fithlhuber V. New autoantibodies in pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. Ann N Y Acad Sci 2007;1110:256–60.
25. Sabater L., Xifro X., Saiz A. et al. Analysis of antibodies to neuronal surface antigens in adult opsoclonus-myoclonus. J Neuroimmunol 2008;196:188–91.
26. Blumenthal D.T., Salzman K.I., Digre K.B. et al. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. Neurology 2006;67:146–9.
27. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D. et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome. Neurology 2004;62:1526–32.
28. Pranzatelli M.R., Tate E.D., Travelstead A.L. et al. Immunologic and clinical responses to Rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. Pediatrics 2005;115(1):115–9.
29. Sheela S.R., Mani P.J. Opsoclonus-myoclonus syndrome: response to plasmapheresis. Indian Pediatr 2004;41:17.
30. Bataller L., Graus F., Saiz A. et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain 2001;124:437–43.
31. Pranzatelli M., Tate E., Travelstead A. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28(9):585–93.
32. Rostasy K., Wilken B., Baumann M. High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with opsoclonus myoclonus syndrome. Neuropediatrics 2006;37(5):291–5.
33. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7:327–40.
34. Giometto B., Grisold W., Vitaliani R. et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch Neurol 2010;67:330–5.
35. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135–40.
36. Zuliani L., Graus F., Giometto B. et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(6):638–45.
37. Borg M. Symptomatic myoclonus. Neuropsychol Clin 2006;36(5–6):309–18.
38. Groiss S.J., Siebler M., Schnitzler A. Full recovery of adult onset opsoclonus—myoclonus syndrome after early immunotherapy: A case report. Movement Disorders 2011;26(10):1805–7.
39. Ertel F., Behnisch W., Al Mulla N.A. et al. Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus—myoclonus—ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. Neuroophthalmol 2012;36(4):149–52.
40. Chang B.H., Koch T., Hopkins K. et al. Neuroblastoma found in a 4-year-old after rituximab therapy for opsoclonus—myoclonus. Pediatr Blood Cancer 2008;50(3):683–7.